

Диагностика дефицита тестостерона у пациентов мужского пола с острыми инфекционными деструкциями легких

Петухов В. И., Ермашкевич С. Н., Сачек М. Г., Кунцевич М. В.

*Учреждение образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет», г. Витебск, Республика Беларусь*

Реферат. Разработан комплекс мероприятий по диагностике дефицита тестостерона у пациентов мужского пола с острыми инфекционными деструкциями легких (далее — ОИДЛ), основанный на анализе результатов лабораторного определения уровня общего тестостерона сыворотки крови и частоты его дефицита при отдельных формах и осложнениях заболевания. Пред-

ложена математическая модель диагностики андрогенного дефицита, заключающаяся в расчете вероятности его наличия на основании данных о нейтрофильно-лимфоцитарном индексе, концентрации альбумина и общего холестерина сыворотки крови. Диагностическая точность предложенной модели составила 84 %, чувствительность — 96 %, специфичность — 41 %.

Ключевые слова: острые инфекционные деструкции легких, абсцесс легкого, гангрена легкого, диагностика, общий тестостерон, андрогенный дефицит.

Введение. В основе патогенеза тяжелого течения острых инфекционных деструкций легких (ОИДЛ) лежит развитие выраженной эндогенной интоксикации [1], реакция на которую приводит к изменению эндокринной регуляции, что, в свою очередь, связано с повышением основного обмена [2]. Крайняя степень нарушений метаболизма — синдром гиперметаболизма-гиперкатаболизма — характеризуется устойчивостью по отношению к стандартной нутритивно-метаболической терапии и ухудшает прогноз заболевания [3]. Для стимуляции анаболических процессов у пациентов с ОИДЛ рекомендуется использовать анаболические гормоны. Однако каких-либо ясных критериев их назначения, как и описания конкретных клинических эффектов от их применения, не приводится [1, 4].

Положительные клинические эффекты от введения синтетических анаболических препаратов в большей степени могут быть объяснены ликвидацией дефицита эндогенных андрогенов, и в частности — тестостерона. Таким образом, рациональные схемы заместительной гормональной терапии препаратами тестостерона должны быть основаны на результатах определения уровня общего тестостерона в сыворотке крови для диагностики наличия и степени выраженности его дефицита. Полученная таким образом информация может быть использована для разработки общих эмпирических алгоритмов. Индивидуализированная тактика заместительной терапии препаратами тестостерона может базироваться исключительно на результатах экстренного определения его уровня в крови конкретного пациента.

Доступные в клинической практике методы измерения концентрации общего тестостерона в сыворотке крови проводятся в плановом порядке и не ориентированы на экспресс-диагностику при тяжелых заболеваниях и критических состояниях. В этих условиях необходимую для принятия решения о проведении заместительной терапии информацию получают спустя несколько дней или недель от момента забора проб. Разработка методов экспресс-оценки вероятности наличия андрогенного дефицита на основании косвенных критериев позволит разработать индивидуализированные схемы назначения препаратов тестостерона с ранним, т. е. своевременным, началом лечения.

Цель работы — разработка методов диагностики и лечения дефицита тестостерона у пациентов мужского пола с ОИДЛ.

Материалы и методы. Обследовано 74 пациента мужского пола с ОИДЛ, в возрасте от 29 до 84 лет (Me — 54,5 [44; 62] лет), находившихся на лечении в торакальном гнойном хирургическом отделении учреждения здравоохранения «Витебская областная клиническая больница» (УЗ «ВОКБ») в период с ноября 2016 г. по май 2019 г.

Абсцесс легкого был диагностирован у 12 из 74 пациентов (16 %), гангренозный абсцесс — у 22 (30 %), гангрена легкого — у 40 (54 %).

Осложнения ОИДЛ были выявлены у 62 из 74 (84 %) пациентов. Эмпиема плевры была диагностирована у 37 из 74 (50 %) пациентов, из них в 8 наблюдениях (22 % от всех случаев эмпиемы плевры) был пиопневмоторакс, синдром системного воспалительного ответа (ССВО) — у 39 (53 %), сепсис — у 14 (19 %), септической шок — у 4 (5 %), гнойно-резорбтивное истощение и кахексия — у 9 (14 %), кровохарканье — у 3 (4 %).

Изучались жалобы пациентов, анамнез заболевания и жизни. Форму, вариант и осложнения ОИДЛ устанавливали на основании комплексного клинического, лабораторного и рентгенологического (обязательно включающего компьютерную томографию органов грудной клетки) и инструментального (видеофибробронхоскопия) методов исследования. Подтверждение диагноза в дальнейшем проводилось с учетом цитологического (плевральный выпот, бронхиальный аспират) и патогистологического (операционный материал) исследований. Диагностику ССВО проводили по критериям согласительной конференции американской коллегии торакальных врачей и общества критической медицины [5]; сепсис устанавливался на основании определений и критериев третьего международного консенсуса по определению сепсиса и септического шока (Сепсис-3) [6].

Исследование крови у всех пациентов проводилось стандартно в одной лаборатории отделения клиничко-лабораторной диагностики УЗ «ВОКБ». Образцы венозной крови для анализа брались крови в 8 ч утра на следующий день после поступления в отделение. Гематологическое исследование

проводили на автоматическом анализаторе XS-500i (*Sysmex Inc.*, Япония). Для биохимического исследования крови применяли автоматический анализатор BS-300 (*Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronic Co. Ltd.*, Китай). Определение уровней общего тестостерона в сыворотке крови проводили на базе отделения радионуклидной диагностики УЗ «ВОКБ» методом радиоиммунного анализа на автоматическом гамма-счетчике *Wallac Wizard 1470* (*PerkinElmer Inc.*, Финляндия) с использованием набора реагентов для определения тестостерона в сыворотке крови человека РИА-ТЕСТОСТЕРОН-СТ (Унитарное предприятие «Хозрасчетное опытное производство Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси», Республика Беларусь). Дефицит тестостерона диагностировали при его концентрации в сыворотке крови меньше 3,5 нг/мл [7].

Полученный в ходе исследования цифровой материал был обработан с использованием лицензионных пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2016 (*Microsoft Corporation*, США) и *Statistica 10.0* (*StatSoft Inc.*, США). Данные представлены в виде абсолютных величин и процентов, медианы (Me) и интерквартильного интервала между 25-м и 75-м процентилями [LQ; UQ], минимальных и максимальных значений (min; max). Для дальнейшего анализа применяли непараметрические методы статистики. Величину и значимость корреляции между количественными величинами вычисляли с использованием *r*-критерия *Spearman* (r_s). Для разработки модели прогнозирования вероятности наличия дефицита тестостерона использовали метод логистической регрессии. Уровень значимости «р» принимали равным 0,05. При значениях $p < 0,05$ различия между исследуемыми показателями считали статистически значимыми.

Результаты и их обсуждение. Уровень общего тестостерона сыворотки крови у пациентов с ОИДЛ составил 1,55 [0,7; 3,2] нг/мл. Дефицит тестостерона при поступлении был диагностирован в 57 из 74 (77 %) случаев.

На начальном этапе был проведен анализ частоты случаев дефицита тестостерона в зависимости от комбинаций различных форм и осложнений ОИДЛ (таблица 1).

Из данных таблицы 1 следует, что высокая частота (>90 %) случаев дефицита тестостерона имеется у пациентов с сепсисом вне зависимости от формы заболевания и у пациентов с гангреной легкого с ССВО. В этих случаях возможно назначение препаратов тестостерона эмпирически и не требуется лабораторного подтверждения андрогенного дефицита. Во всех остальных случаях диагностика андрогенного дефицита должна быть проведена.

Таблица 1 — Частота дефицита тестостерона при различных клинических формах и вариантах осложнений ОИДЛ

Осложнения ОИДЛ		Формы ОИДЛ		
		Гангрена легкого (n = 40)	Гангренозный абсцесс легкого (n = 22)	Абсцесс легкого (n = 12)
		35 из 40 (88 %)	13 из 22 (59 %)	9 из 12
Сепсис (n = 14)	13 из 14	12 из 13	—	1 из 1
Эмпиема+ССВО (n = 18)	16 из 18	10 из 10	4 из 6	2 из 2
ССВО без эмпиемы (n = 22)	17 из 22 (77 %)	11 из 12	4 из 8	2 из 2
Эмпиема без ССВО (n = 8)	4	2 из 5	1 из 2	0 из 1
Без сепсиса, ССВО и эмпиемы плевры (n = 12)	7 из 12	—	4 из 6	3 из 6

n — число наблюдений.

На втором этапе для разработки расчетного метода экспресс-оценки вероятности наличия андрогенного дефицита были изучены сила и статистическая значимость ранговой корреляции между широко доступным лабораторными показателями общего и биохимического анализов крови, а также их производными и уровнем общего тестостерона сыворотки крови (таблица 2).

Таким образом, изменение уровня общего тестостерона происходит в тесной связи с показателями интоксикации (число лимфоцитов и нейтрофильно-лимфоцитарный индекс), белкового (общий белок и альбумин крови) и липидного обмена (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП). Возраст пациентов не учитывался, так как сила корреляции между ним и уровнем тестостерона составила $r_s = -0,18$ при $p = 0,12$.

Таблица 2 — Гематологические и биохимические показатели крови и их корреляция с уровнем тестостерона у пациентов с ОИДЛ

Показатель	Значение показателя (Me [LQ; UQ])	Корреляция (r_s ; p)
Эритроциты ($\text{Ч}10^{12}$)	3,46 [3,08; 3,87]	$r_s = 0,23$; $p = 0,049$
Гемоглобин (г/л)	106 [97; 118]	$r_s = 0,25$; $p = 0,035$
Лейкоциты ($\text{Ч}10^9/\text{л}$)	13,44 [9; 16,24]	$r_s = 0,032$; $p = 0,79$
Лимфоциты ($\text{Ч}10^9/\text{л}$)	1,60 [0,96; 2,79]	$r_s = 0,41$; $p = 0,00029$
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	5,43 [2,70; 10]	$r_s = -0,37$; $p = 0,0011$
Мочевина (ммоль/л)	4,2 [2,7; 5,9]	$r_s = -0,14$; $p = 0,21$
Креатинин (ммоль/л)	0,068 [0,058; 0,077]	$r_s = 0,05$; $p = -0,67$
Общий белок (г/л)	63,5 [55; 72]	$r_s = 0,43$; $p = 0,00014$
Альбумин (г/л)	29,5 [26; 34]	$r_s = 0,42$; $p = 0,00021$
Общий холестерол (ммоль/л)	3,3 [2,7; 4,1]	$r_s = 0,43$; $p = 0,00011$
ЛПВП (ммоль/л)	0,7 [0,6; 1]	$r_s = 0,38$; $p = 0,00095$
ЛПНП (ммоль/л)	2,1 [1,6; 2,5]	$r_s = 0,46$; $p = 0,000039$
Триглицериды (ммоль/л)	1,1 [1,3; 0,9]	$r_s = 0,057$; $p = 0,63$

Примечание: ЛПВП — липопротеины высокой плотности; ЛПНП — липопротеины низкой плотности.

Следующим этапом стало определение статистической значимости и диагностической точности модели логистической регрессии для определения вероятности дефицита тестостерона при использовании отобранных лабораторных показателей (таблица 3).

Таблица 3 — Статистическая значимость логистической регрессии по определению вероятности дефицита тестостерона по значениям отдельных показателей крови у пациентов с ОИДЛ

Показатель	Диагностическая точность показателя	p
Лимфоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	—	$p = 0,28$
Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	61 %	$p = 0,0096$
Общий белок (г/л)	76 %	$p = 0,00007$
Альбумин (г/л)	80 %	$p = 0,0025$
Общий холестерол (ммоль/л)	78 %	$p = 0,00079$
ЛПВП (ммоль/л)	75 %	$p = 0,00079$
ЛПНП (ммоль/л)	77 %	$p = 0,0073$

На заключительном этапе построения математической модели применялись статистически значимые и наиболее точно предсказывающие дефицит тестостерона показатели: нейтрофильно-лимфоцитарный индекс, уровень альбуминов и общего холестерина. На основании анализа этих показателей в виртуальной среде для статистической обработки данных *Statistica* 10.0 была получена регрессионная логистическая модель для определения вероятности дефицита тестостерона (рисунки 1 и 2).

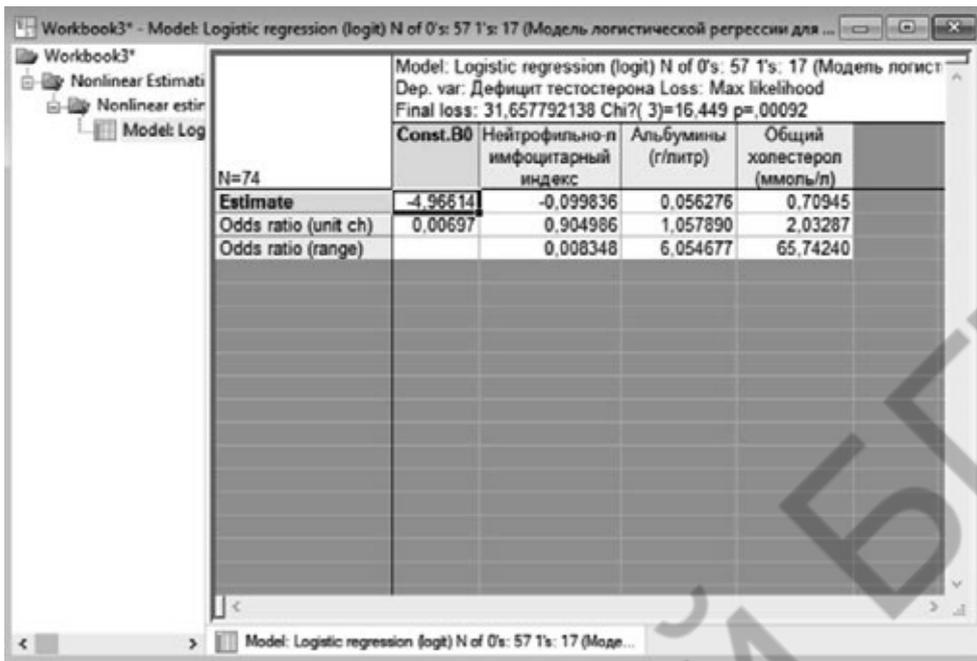
На основании проведенного регрессионного логистического анализа была получена следующая формула расчета вероятности дефицита тестостерона у пациентов с ОИДЛ:

$$X = 4,97 + 0,1 \cdot \text{НЛИ} - 0,056 \cdot A - 0,7 \cdot \text{ХС},$$

где X — основание экспоненты; 4,97; 0,1; -0,056 и -0,7 — регрессионные коэффициенты, полученные расчетным методом в среде программы *Statistica* 10.0; *НЛИ* — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; A — концентрация альбумина в сыворотке крови (г/л); ХС — содержание общего холестерина сыворотки крови (ммоль/л).

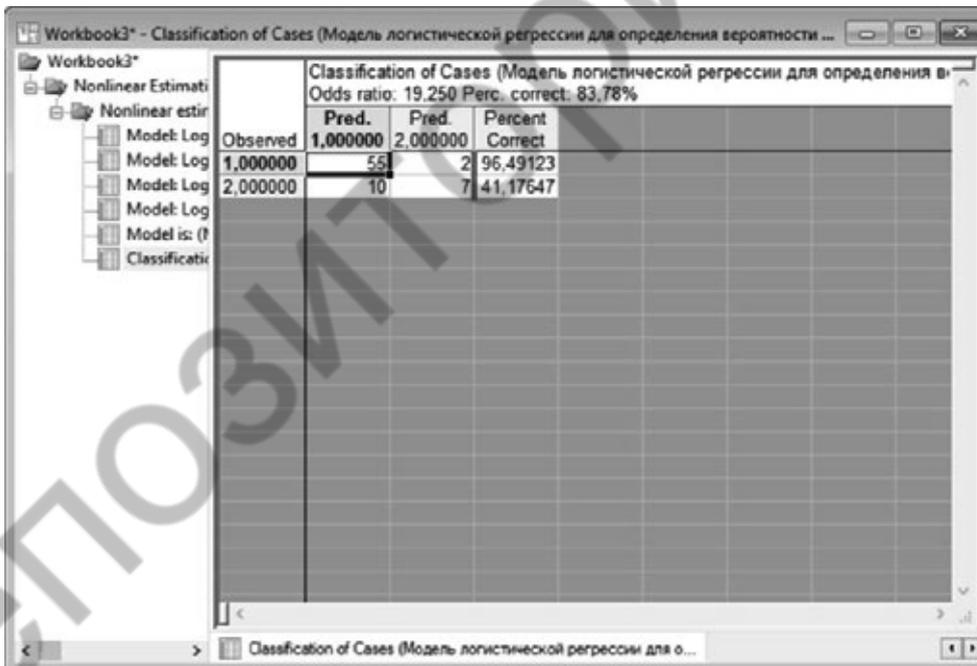
$$P = \frac{\text{EXP}(X)}{1 + \text{EXP}(X)},$$

где P — вероятность дефицита тестостерона; EXP — экспонента ($\text{EXP}(X) = e^X$, $e = 2,718$ (число Л. Эйлера)).



	Const.B0	Нейтрофильно-лимфоцитарный индекс	Альбумины (г/литр)	Общий холестерол (ммоль/л)
N=74				
Estimate	-4,96614	-0,099836	0,056276	0,70945
Odds ratio (unit ch)	0,00697	0,904986	1,057890	2,03287
Odds ratio (range)		0,008348	6,054677	65,74240

Рисунок 1 — Скриншот программы Statistica 10.0: коэффициенты логистической регрессии



Observed	Pred. 1,000000	Pred. 2,000000	Percent Correct
1,000000	55	2	96,49123
2,000000	10	7	41,17647

Рисунок 2 — Скриншот программы Statistica 10.0: диагностическая ценность разработанной модели

При $P > 0,5$ имеется высокая вероятность дефицита тестостерона.

Полученная логистическая модель имеет уровень статистической значимости результатов расчета $p = 0,00092$, диагностическую точность — 84 %, чувствительность — 96 %, специфичность — 41 %.

Диагностическая точность полученной регрессионной логистической модели ниже, чем истинная частота дефицита тестостерона у пациентов с гангреной легкого или любой формой ОИДЛ, осложненной сепсисом — эмпирические критерии назначения заместительной терапии тестостероном.

Для всех остальных случаев целесообразно проводить экспресс-оценку вероятности дефицита тестостерона предложенным расчетным способом.

Заключение. Уровень общего тестостерона сыворотки крови у пациентов с ОИДЛ коррелирует с лабораторными показателями интоксикации (количество лимфоцитов, нейтрофильно-лимфоцитарный индекс), белкового (концентрация общего белка и альбуминов) и липидного (общий холестерин, ЛПВП, ЛПНП) обмена. Определены эмпирические критерии по диагностике дефицита тестостерона у пациентов мужского пола с ОИДЛ, основанные на анализе результатов лабораторного определения уровня общего тестостерона сыворотки крови и частоты его дефицита при отдельных формах и осложнениях заболевания. Предложена математическая модель диагностики андрогенного дефицита, заключающаяся в расчете вероятности его наличия на основании данных о нейтрофильно-лимфоцитарном индексе, концентрации альбумина и общего холестерина сыворотки крови. Диагностическая точность предложенной модели составила 84 %, чувствительность — 96 %, специфичность — 41 %.

Работа выполнена в рамках задания 3.39 «Разработать и внедрить методы диагностики и лечения эндокринно-метаболических нарушений при острых инфекционных деструкциях легких» подпрограммы 3 «Новые технологии купирования заболеваний» ГПНИ «Фундаментальные и прикладные науки — медицине» (№ ГР 20190175 от 14.03.2019).

Литература

1. Хирургия острых инфекционных деструкций легких : руководство для врачей / Л. Н. Бисенков, В. И. Попов, С. А. Шалаев ; под ред. д-ра мед. наук, проф. Ф. Х. Кутушева. — СПб., 2003. — 400 с.
2. Рябов, Г. А. Синдромы критических состояний / Г. А. Рябов. — М. : Медицина, 1994. — 368 с.
3. Нутритивно-метаболическая терапия сепсиса. Основные принципы и технологии / В. М. Луфт [и др.] // Сепсис: классификация, клинико-диагностическая концепция и лечение / под ред. акад. РАН Б. Р. Гефальда. — 4-е изд., доп. и перераб. — М. : Медицинское информационное агентство, 2017. — С. 170–196.
4. Лечение острого абсцесса легкого с секвестрацией / Я. Н. Шойхет [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 2012. — № 1. — С. 37–41.
5. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. / R. C. Bone [et al.] // Chest. — 1992. — Jun. — Vol. 101, № 6. — P. 1644–1655.
6. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) / M. Singer [et al.] // JAMA. — 2016. — Feb. — Vol. 315, № 8. — P. 801–810. — DOI:10.1001/jama.2016.0287.
7. Мурашко, Н. В. Современные подходы к диагностике и лечению синдрома дефицита тестостерона у мужчин : учеб.-метод. пособие / Н. В. Мурашко. — Минск : БелМАПО, 2016. — 20 с.

The method for diagnostic of testosterone deficiency in men with acute infectious pulmonary destructions

Petukhov V. I., Ermashkevich S. N., Sachek M. G., Kunczevicz M. V.

*Educational Establishment “Vitebsk State Order of Peoples’ Friendship Medical University”,
Vitebsk, Republic of Belarus*

The complex of therapeutic remedies for diagnostics and treatment of androgen deficiency in man with acute infectious pulmonary destructions (AIPD), based on the analysis of laboratory results of determining the level of total serum testosterone and the frequency of its deficiency in certain forms and complications of the disease, was developed. The method is based on the analysis of the frequency of testosterone deficiency in certain variants of the combination of forms and complications of AIPD and on produced mathematical model for determining the likelihood of testosterone deficiency, using indicators of the neutrophilic-lymphocytic ratio, the concentration of albumin and total blood cholesterol. The mathematical model for diagnosing androgen deficiency is proposed, which includes calculating the probability of its presence on the basis of data on the

neutrophil-lymphocytic ratio, the concentration of albumin and total serum cholesterol. Diagnostic accuracy of the proposed model was 84 %, sensitivity — 96 %, specificity — 41 %.

Keywords: acute infectious pulmonary destructions, lung abscess, lung gangrene, diagnostics, total testosterone, androgen deficiency.

Поступила 30.10.2019

